

EFFECTUL TAURINEI ȘI AL MAGNEZIULUI ASUPRA INSUFICIENȚEI CARDIACE EXPERIMENTALE

Valeriu Cobeț, dr. în biologie, conf. univ.

IMSP Institutul de Cardiologie, Laboratorul Cardiomiopatii și miocardite

Introducere. Taurina și magneziul sunt componente importante ale sistemului endogen de prevenire a tulburărilor morfofuncționale și metabolice celulare induse prin diferite noxe (așa numitul sistem de stres-limitare), care joacă un rol deosebit în cord, fiind, totodată, definite drept modulatori naturali ai activității cardiace.

Interesul față de taurină (Tr), aminoacid esențial, al cărui conținut este concludent superior în miocard și rețină față de alte organe vitale, a fost întemeiat prin evidențele dezvoltării cardiomiopatiei dilatative la feline, când rația lor alimentară în Tr este deficitară. Carența de Tr afectează homeostazia calciului în cardiomiocit, determinând acumularea cationului în sarcoplasmă și mitocondrii cu repercusiunile caracteristice: periclitatea relaxării diastolice a ventriculului stâng (VS), a metabolismului energetic, activarea stresului oxidativ și apoptozei, micronecrozele difuze ale miocardului „de tip calciu” etc. [1, 2, 3]. Taurina activează pompele ionice, în special Ca-ATP-aza sarcolemală și cea a reticulului sarcoplasmatic (SERCA2a), iar catecolaminele stimulează sinteza aminoacidului în miocard. În cordul uman, sinteza endogenă a Tr acoperă nu mai mult de jumătate din rezervele necesare, restul fiind asigurat preponderent prin ingestia de pește și parțial de carne (100 g de pește roșu conține aproximativ 15 g de Tr). La mamiferele carnivore (îndeosebi la feline) sinteza endogenă a Tr este joasă, stocul necesar de aminoacid fiind obținut prin rația alimentară. Afectarea funcționalității carierilor, responsabili de pasajul taurinei în celulă, poate fi și ea o cauză a cantonării deficitare intracelulare [4].

Magneziul este cationul numărul doi după conținutul intracelular, acesta fiind depășit doar de potasiu. În baza efectelor versatile pe care le realizează asupra metabolismului energetic, a funcționării pompelor de ioni, a tonusului vascular bazal endotelial dependent și endotelial independent, a stresului oxidativ etc., magneziul este consemnat drept „un aliat fidel al cordului împotriva stresului” [5]. Magneziul modulează procesele de proliferare și creștere celulară, de transmitere neuronală și eliberare a mediatorului simpatic, de reglare a conținutului de calciu în celule, îndeosebi în cardiomiocite, iar deficitul acestui biometal se anunță oportun în patogenia afecțiunilor cardiace [6] și a stărilor critice ale organismului [7]. Depleția intracelulară a Mg la persoanele aparent sănătoase se constată deja la vârsta de 35-40 de ani și se estimează drept un factor ce poate contribui notabil la evoluția afecțiunilor cardiace, a hipertensiunii arteriale, aceasta fiind stabilită la aproape jumătate dintre pacienții cu diabet zaharat de tip II [8]. Gradul de declin al magneziului se corelează autentic cu incidența infarctului miocardic acut, a accidentelor vasculare cerebrale, precum și cu rezistența la insulină, iar suplینirea exogenă atenuează manifestările patologice.

În acest context, prezentul studiu a avut drept scop: **evaluarea efectului suplinirii exogene a taurinei și a magneziului asupra insuficienței cardiace experimentale.**

Material și metode. Insuficiența cardiacă (IC) s-a reprodus la șobolani albi de laborator prin fluoroză cronică: trecerea de la regimul *ad libitum* la unul îmbogățit cu fluor (0,01% NaF în apa potabilă) pe o perioadă de 7 săptămâni, după care Tr și Mg s-au administrat *per os* pe parcursul a 3 săptămâni în doza zilnică de 100 și, respectiv, 50 mg/kg. Efectul cardiac al modulatorilor naturali s-a estimat prin intermediul perfuziei cordului izolat conform metodei Neely-Rovetto [9], utilizând autograful Linearrecorder WR3101 (Germania) și sistemul computerizat de înregistrare a indicilor funcționali ai VS în timp real Bio-Shell (Australia). Modificările funcționale ale VS inerente uzurii cronice a miocardului și efectului modulatorilor naturali s-au apreciat în cadrul probelor de efort prin volum și rezistență, precum și la stimularea inotropă a cordului izolat prin endotelina-1 (ET-1), 10^{-5} M și norepinefrină (NE), 10^{-6} M.

Rezultate. În cadrul micșorării presiunii de umplere a atriului stâng până la 5 cm col.H₂O, Tr și Mg au limitat semnificativ declinul valorii jetului aortic (JA) și al debitului cardiac (DC) (tabelul 1). În insuficiența cardiacă JA, indicele de bază al funcției de pompă a VS s-a depreciat în cadrul acestei

probe cu circa 59% față de valoarea martor. Tr și Mg au cauzat majorarea acestuia cu 61 și, respectiv, cu 65%. Drept urmare și DC a avut pe fondalul acțiunii modulatorilor naturali un spor semnificativ de 20-23% ($p<0,05$). Cu toate acestea, indicii respectivi rămân semnificativ sub nivelul martor.

Tabelul 1

**Acțiunea Tr și a Mg asupra indicilor funcției de pompă a VS
în umplere minimală**

Indice	Martor	IC	IC+taurină	IC+magneziu
JA, ml/min	5,6±0,2	2,3±0,11*** -59%	3,7±0,12** -34% +61% $p<0,01$	3,8±0,14** -32% +65% $p<0,01$
DC, ml/min	15,8±0,1	9,9±0,3* -37%	11,9±0,24* -25% +20% $p<0,05$	12,2±0,34* -23% +23% $p<0,05$

Legendă: -% – decrementul relativ vs indicele martor; +% – incrementul relativ vs indicele IC; * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ vs indicele martor; p – semnificația discrepanței vs indicele IC

De menționat în acest context efectul Tr și al Mg de creștere a vitezei maxime de contracție izovolumetrică în medie cu 15%, fapt ce a condiționat diminuarea semnificativă a presiunii protodiastolice a VS (tabelul 2), fenomen important vizavi de stabilirea unui gradient de presiune propice umplerii în condițiile presiunii minime în atriul stâng.

Tabelul 2

**Acțiunea Tr și a Mg asupra presiunii protodiastolice a VS
în umplere minimală**

Indice	Martor	IC	IC+taurină	IC+magneziu
Presiunea protodiastolică a VS, mm Hg	0,23 ± 0,007	0,39±0,02 +69% vs martor $p<0,01$	0,30±0,02 +30% vs martor $p<0,01$ -24% vs IC $p_1<0,05$	0,29±0,02 +26% vs martor $p<0,05$ -26% vs IC $p_1<0,05$

Legendă: p – semnificația discrepanței vs indicele IC; p_1 – semnificația discrepanței vs indicele IC

Presiunea protodiastolică a VS s-a micșorat cu 24-26% ($p<0,05$), iar diferența față de indicele martor de 69% s-a redus până la 26-30%, deși aceasta nu se menține în diapazonul erorii admisibile.

În cadrul presiunii maxime de umplere a atriului stâng (25 cm col.H₂O) Tr și Mg au potențat realizarea mecanismului Starling, fapt ce s-a asociat cu elevarea semnificativă a presiunii sistolice a VS cu 17-18 mm Hg și a debitului cardiac în medie cu 17,5%. Remarcabil, că presiunea telediastolică a VS s-a depreciat cu 25% ($p<0,05$), evidența fiind în legătură cauzală cu majorarea vitezei maxime de relaxare izovolumetrică a cordului cu peste 15% ($p<0,05$).

Proba funcțională prin rezistența aortică maximă (120 cm col.H₂O) a demonstrat capacitatea taurinei și a magneziului de creștere a jetului aortic cu 50% și, respectiv, 33%, iar a presiunii sistolice cu peste 20%. Merită atenție faptul, că atât Tr, cât și Mg au adus beneficii asupra contractilității izovolumetrice a cordului, exprimate prin sporul semnificativ al indicelui Veragut (11-12%), al indicelui Sonnenblick (10-13%) și al valorii +dP/dT max (12-14%). Totodată, presiunea telediastolică a VS în clamparea aortei, test de efort în care tot volumul ventriculului este ejectat în sistemul coronarian, s-a micșorat cu peste 33%. Fluxul coronarian în acest caz a crescut în medie cu 20% ($p<0,05$).

Funcția inotropă a cordului, tradusă drept capacitatea acestuia de a răspunde prin creșterea contractilității miocardului la stimulări inotrope relevante, este oportună la conotația adaptării sistemului cardiovascular la diferite condiții de efort. Menținerea debitului cardiac în suprasolicitări este dependentă și de funcția cronotropă a cordului, care individualizează la diferite specii de mamifere capacitatea de a crește contracțiile cardiace.

În acest context, am atestat reactivitatea cardiacă la acțiunea ET-1 și a NE, factori neuroendo-

crini, ale căror nivele circulante sunt în creștere proporțională cu avansarea clasei funcționale a IC, deci cu severitatea simptomelor clinice.

Important de menționat că în insuficiența cardiacă ET-1 a produs efect inotrop negativ, manifestat prin micșorarea presiunii sistolice dezvoltate de VS cu circa 11 mm Hg ($\approx 10\%$) și acesta ar fi un mecanism însemnat al IC (tabelul 3).

Tabelul 3

Acțiunea ET-1 asupra presiunii sistolice a ventriculului stâng

Martor n=9	IC n=7	IC+Tr n=7	IC+Mg n=7
Inițial			
140±8	118±7 *	122±8	121±8
În vârful acțiunii ET-1 (10^{-5} M)			
169±10 +20%	107±6 ** -10%	146±9 +19% p<0,05	144±10 +19% p<0,05

Legendă: +/-% – devierile relative ale presiunii sistolice față de valoarea inițială; * - p<0,05 și ** - p<0,01 – *versus* martor; p – semnificația discrepantei *versus* indicele IC

Modulatorii naturali au contribuit la apariția unui efect inotrop pozitiv concludent, rata de creștere a presiunii sistolice (19%) fiind analogă inerenței martor (20%). Cu toate acestea, indicele rămâne în platoul acțiunii ET-1 inferior valorii-martor cu circa 15%. În IC diferența inițială stabilită la cote de 16% (p<0,05) a crescut până la 37% (p<0,01), datorită efectului inotrop negativ al ET-1.

Periclitarea răspunsului inotrop al cordului izolat în IC la stimulare endotelinică a fost relevant asociată cu micșorarea debitului cardiac (tabelul 4).

Tabelul 4

Acțiunea ET-1 asupra valorii debitului cardiac

Martor n=9	IC n=7	IC+Tr n=7	IC+Mg n=7
Inițial			
38,8±2,2	30,2±1,8 *	33,4±1,9	33,5±1,9
În vârful acțiunii ET-1 (10^{-5} M)			
46,4±3,1 +20%	27,4±1,7 ** -10%	37,6±2,1 +12% p<0,05	37,4±2,1 +11% p<0,05

Legendă: +/-% – devierile relative ale debitului cardiac față de valoarea inițială; * - p<0,05 și ** - p<0,01 – *versus* martor; p – semnificația discrepantei *versus* indicele IC

Pe fundalul acțiunii modulatorilor naturali ameliorarea inotropismului miocardic s-a soldat cu majorarea DC, incrementul constituind 11-12%. Drept urmare, decalajul inițial *versus* IC de circa 10% (p>0,05) a crescut peste 35% (p<0,05), deși *vs* indicele martor DC se anunță depreciat cu circa 20%. Modulatorii naturali practic nu au influențat răspunsul cronotrop al cordului, care și în lotul martor s-a dovedit a fi slab pronunțat, fapt ce indică asupra capacității acestora de a majora debitul cardiac nu prin tahicardie, dar prin creșterea volumului de umplere a VS, care s-a realizat în contextul unor valori semnificativ diminuate ale presiunii telediastolice a VS.

Spre deosebire de acțiunea ET-1, NE induce efect inotrop pozitiv în IC, dar relativ mai slab față de cel atestat în lotul martor. Distinct pentru stimularea adrenergică se impune și efectul de majorare a indicelui – dP/dT max, care se corelează cu un răspuns cronotrop similar (potrivit ratei de elevare a FCC) dinamicii martor. Taurina și magneziul au atenuat notabil disocierea efectului inotrop-cronotrop iminentă IC și au determinat drept consecință o majorare mai concludentă (cu circa 14-16%) a DC în platoul de acțiune a NE.

Astfel, NE are în insuficiența cardiacă un efect mai benefic, comparativ cu cel indus prin ET-1,

oportunitatea funcțională constând în activarea funcției lusitrope, predilectă relaxării izovolumetrice a cordului.

Discuții. Insuficiența cardiacă, estimată prin indicii funcției de pompă a VS, exacerbează în cadrul probelor de efort. În cazul presiunii minime de umplere a atrului stâng, cordul afectat își adaptează funcția de pompă prin creșterea volumului telesistolic pentru a obține un volum rezidual mai mare propice includerii mecanismului Starling și s-ar datora compromiterii contracției izovolumetrice. La presiunea maximă de umplere se constată progresarea decalajului debitului cardiac față de indicele martor pe fundalul atenuării ascensiunii curbei lui Starling pe fundalul afectării relaxării diastolice, manifestată prin elevarea presiunii telediastolice și deprecierea vitezei relaxării izovolumetrice a cordului. Remarcabil că adaptarea acestuia în condițiile progresării rezistenței aortice angrenează atât mecanismele reglării homeometrice, cât și ale reglării heterometrice, a căror funcționalitate este indispensabilă de contracția și relaxarea izovolumetrică, care în IC sunt perturbate. Fiabilitatea acestor faze este strict dependentă de gradul de aprovizionare cu energie a proceselor ce controlează oscilațiile concentrației ionilor de calciu în sistolă și diastolă, care sunt de altfel foarte mari (e.g. în sistolă conținutul de Ca^{2+} în sarcoplasmă crește de mii de ori față de stocul diastolic). Respectiv, carența energetică și excesul de calciu în cardiomiocit sunt factori oportuni ai IC, acțiunea lor contondentă asupra miocardului fiind decelată deja în debutul acesteia [10].

Taurina și magneziul sunt modulatorii naturali ai metabolismului calciului și energetic cardiac. Tr este definită drept „piedica revolverului de calciu” în cardiomiocit, iar Mg participă în toate reacțiile metabolice, care direct sau indirect determină rata de sinteză a compușilor macroergici. Mai mult decât atât, Tr limitează consecințele depleției energetice, cel puțin prin faptul că reduce influxul de calciu în celula cardiacă, iar Mg atenuază superfluul de calciu via activării pompei de calciu a reticulului sarcoplasmic (SERCA2a). Acțiunea acestor modulatori s-a remarcat prin ameliorarea contracției și relaxării izovolumetrice a cordului, fapt ce a condus la creșterea valorii indicilor funcției de pompă a VS în probele de efort prin volum și rezistență. Important de menționat, proprietatea Tr și a Mg de a facilita apariția efectului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1, care în IC se impune prin deprecierea presiunii sistolice a VS și a debitului cardiac, iar în stimulare adrenergică – de a atenua disocierea efectului inotrop-cronotrop.

Una dintre primele încercări clinice de a testa efectul taurinei a fost întreprinsă în Japonia (1983-1985) de către J. Azuma și colab., care pe 2 loturi de pacienți (24 și 14) cu IC au constatat că suplimentul de Tr (*per os* 2g timp de 7 săptămâni) la tratamentul convențional conduce la micșorarea semnificativă a timpului de ejeție *vs* placebo, iar la 86,6% din pacienți clasa funcțională NYHA III s-a redus la NYHA II [11,12]. Mai târziu (1992) acești autori au publicat rezultatele comparative ale administrării adiționale, timp de 6 săptămâni, a taurinei (3 g) și a coenzimei Q10 la 17 pacienți cu IC de origine ischemică și potrivit cărora taurina s-a impus printr-un efect mai benefic *vs* Q10 [13]. T. Birdsall a făcut recent o sinteză a experienței aplicării Tr în sindromul clinic de IC și a concluzionat că „utilizarea taurinei este benefică asupra disfuncției VS și asupra aritmiilor cardiace în doza zilnică de 2,3 sau 4 g, deși incidența acestei utilizări în lume este mult sub cota celei posibile” [14].

Investigările clinice vizavi de utilitatea și eficiența magneziului în IC sunt focusate asupra capacității biometalului de a relaxa arterele coronariene în manieră endotelială independentă, de a limita desensitizarea receptorilor adrenergici și apoptoza celulelor cardiace, de a teși alterările miocardului în impactul ischemie-reperfuzie, de a preveni evoluția aritmiilor cardiace. A. Dorit și colab. (2008) au relatat că suplینirea orală a magneziului (300 mg/zi) la tratamentul standard al IC reduce semnificativ nivelul circulant al proteinei C reactive, biomarker al diagnosticului, severității și al prognosticului insuficienței cardiace [15].

Concluzii:

1. Afectarea contracției și relaxării izovolumetrice în IC compromite adaptarea cordului la efort prin volum și rezistență și poate fi o cauză a efectului inotrop negativ la acțiunea endotelinei-1.

2. Taurina și magneziul ameliorează funcționalitatea acestor faze ale ciclului cardiac dependente de homeostazia calciului și aprovizionarea energetică, determinând creșterea semnificativă a indicilor funcției de pompă în probele de efort, apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea ET-1 și atenuarea disocierii efectului inotrop-cronotrop la stimulare adrenergică.

Referințe bibliografice

1. Ito T., Kimura Y., Uozumi Y., et al. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2008; 44(5): 927-937.
2. Oudit G., Trivieri M., Khaper N., et al. Taurine supplementation reduces oxidative stress and improves cardiovascular function in an iron-overload murine model. *Circulation*, 2004; 109: 1877-1885.
3. Wright C. Taurine: biological update. *Ann. Rev. Biochem.*, 1986; 55: 427-53.
4. Hua H., Ito T., Qiu Z., Azuma J. Progress in research on function and mechanism of cardiac vascular system of taurine. *Zhongguo-Zhong-Yao-Za-Zhi*, 2005; 30(9): 653-658.
5. Ohtsuka S., Yamaguchi I. Magnesium in congestive heart failure. *Clin. Calcium.*, 2005; 15(2): 18-26.
6. Alexander R., Hoenderop J., Bindels R. Molecular determinants of magnesium homeostasis: insights from human disease. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008; 19: 1451-1458.
7. Tong G., Rude R. Magnesium deficiency in critical illness. *J. Intensive. Care. Med.*, 2005; 20: 3-7.
8. Pham P., Miller J. Hypomagnesemia in patients with type 2 diabetes. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2007; 2: 366-373.
9. Neely J., Rovetto M. Techniques for perfusing isolated rat heart. *Methods Enzymol.*, 1975; 39: 43-60.
10. Kuum M., Kaasik A., Joubert F., et al. Energetic state is a strong regulator of sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} loss in cardiac muscle: different efficiencies of different energy sources *Cardiovasc. Res.*, 2009; 83(1): 89-96.
11. Azuma J., Hasegawa H., Sawamura A., et al. Therapy of congestive heart failure with orally administered taurine. *Clin. Ther.*, 1983; 5(4): 398-408.
12. Azuma J., Sawamura A., Awata N., et al. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial. *Clin. Cardiol.*, 1985; 8(5): 276-282.
13. Azuma J., Awata N., Sawamura A., et al. Usefulness of taurine in chronic congestive heart failure and its prospective application. *Jpn. Circ. J.*, 1992; 56(1): 95-9.
14. Birdsall T. Therapeutic applications of taurine. *Alternative Medicine Review*, 2007, Thorne Research Inc, 32 p.
15. Dorit A., Sylvia B., Anat M., et al. Magnesium and C-reactive protein in heart failure: an anti-inflammatory effect of magnesium administration? *Eur. J. Nutrition*, 2008; 2007, 46(4): 230-237.

Rezumat

Administrarea taurinei și a magneziului în insuficiența cardiacă reprodusă la șobolani prin fluoroză cronică influențează benefic statutul funcțional al cordului izolat. De menționat ameliorarea mecanismului heterometric și homeometric al reglării cardiace, apariția răspunsului inotrop pozitiv la acțiunea endotelinei-1 și atenuarea disocierii efectului inotrop-cronotrop la acțiunea norepinefrinei.

Summary

The taurine and magnesium administration in rat chronic fluorosis induced heart failure beneficially influences the functional status of the isolated heart. To be underlined the heterometric and homeometric mechanism improvement of cardiac regulation, the apparition of the positive inotropic response on endotheline-1 action, and the blunting of norepinephrine induces inotropic-chronotropic effect dissociation.

Резюме

Введение таурина и магния при сердечной недостаточности воспроизведённой на крысах хроническим флюорозом положительно влияет на функциональный статус изолированного сердца. Следует отметить улучшение гетерометрического и гомеометрического механизма сердечной регуляции, появление положительного инотропного ответа на воздействие эндотелина-1 и выравнивание диссоциации инотропного-хронотропного эффекта при воздействии норэпинефрина.